

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 21 日 (21.10.2004)

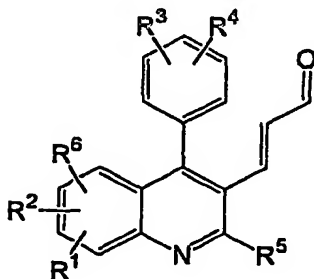
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089907 A1

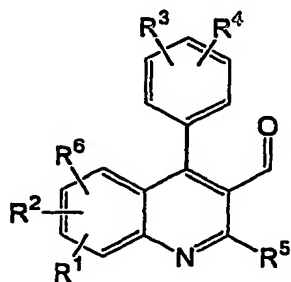
- (51) 国際特許分類: C07D 215/14
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002464
(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 1 日 (01.03.2004)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2003-102134 2003 年 4 月 4 日 (04.04.2003) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福本 隆司 (FUKUMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒9592691 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP). 長嶋 謙介 (NAGASHIMA, Kensuke) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地 株式会社クラレ内 Okayama (JP).
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, [続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINOLINE COMPOUND

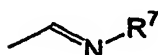
(54) 発明の名称: キノリン化合物の製造方法



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: A process for producing a quinoline compound represented by the general formula (I), characterized by reacting a quinolinecarbaldehyde represented by the general formula (II) with an imine compound represented by the general formula (III) and subsequently hydrolyzing the reaction product. Thus, the quinoline compound, which is useful as an intermediate for medicines, agricultural chemicals, etc., can be efficiently and industrially advantageously produced through a small number of steps from raw materials which are industrially easily available and easily handleable. (In the formulae, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are the same as defined in the description.)

[続葉有]



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

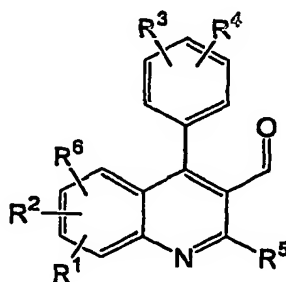
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,

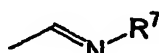
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

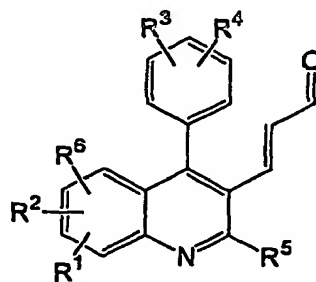
一般式 (I I) で示されるキノリンカルバルデヒドを一般式 (I I I) で示されるイミン化合物と反応させ、次いで加水分解することによって、一般式 (I) で示されるキノリン化合物の製造方法によって、医薬、農薬などの合成中間体として有用なキノリン化合物を、工業的に入手容易で、かつ取り扱いの容易な原料を用い、短工程で効率よく工業的に有利に製造することができる。



(II)



(III)



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は明細書に記載のとおりである。)

明細書

キノリン化合物の製造方法

技術分野

本発明は、後記一般式（I）で示されるキノリン化合物の製造方法に関する。本発明で得られるキノリン化合物は医薬・農薬などの合成中間体として有用であり、例えば（E）－3－（4'－（4''－フルオロフェニル）－2'－シクロプロピルキノリン－3'－イル）プロペンアルデヒドは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG－C o A還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系化合物の合成中間体である。

背景技術

従来、キノリン化合物、例えば（E）－3－（4'－（4''－フルオロフェニル）－2'－シクロプロピルキノリン－3'－イル）プロペンアルデヒドの製造方法としては、（1）テトラヒドロフラン中でシス－1－エトキシ－2－（トリ－n－ブチルスタニル）エチレンにブチルリチウムを作用させ、次いで－60～－78℃で4－（4'－フルオロフェニル）－2－シクロプロピルキノリン－3－カルバルデヒドと反応させ、得られたビニルエーテル体を酸触媒の存在下で加水分解する方法（特開平1－279866号公報参照）、（2）4－（4'－フルオロフェニル）－2－シクロプロピルキノリン－3－カルバルデヒドにアルコキシカルボニルメチルホスホネートを反応させて相当する α ， β －不飽和カルボン酸エステルを得、次いでこの化合物のエステル部分を例えばジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの金属水素化物を用いて還元してアルコールに変換した後、活性二酸化マンガンなどの酸化剤を用いて酸化する方法（特開平1－279866号公報参照）、および（3）4－（4'－フルオロフェニル）－2－シクロプロピルキノリン－3－カルバルデヒドにtert－ブチルリチウムの存在下、（1，3－ジオキソラン－2－イルメチル）トリフェニルホスホニウムブロミドまたはジエチルホスホノアセトアルデヒドジエチルアセタールを反応させて相当する α ， β －不飽和アルデヒドアセタールを得、次いで該化合物のアセタール部分を加水分解する方法（特開2001－31

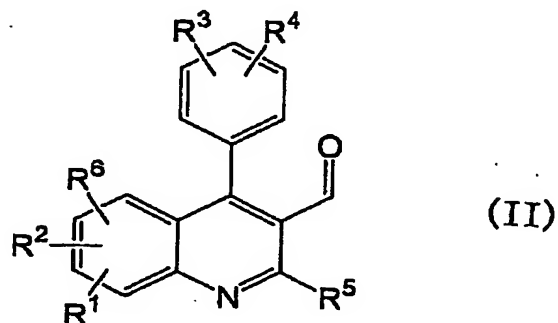
6 3 6 9 号公報参照) が知られている。

しかるに、上記の方法 (1) は、用いる有機スズ化合物が工業的に入手困難である上、 $-60 \sim -78^{\circ}\text{C}$ という極低温で反応を行わなければならない、特殊な反応設備を必要とする。上記の方法 (2) は、エステル部分を還元する際に用いる金属水素化物の取り扱いが困難である。また、上記の方法 (2) および方法 (3) は目的物を得るために多数の工程を経る必要がある。したがって、これらの方法はいずれも、(E)-3-(4'-(4''-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル)プロペンアルデヒドなどのキノリン化合物の工業的に有利な製造方法とはいえない。

しかして、本発明の目的は、キノリン化合物を、工業的に入手容易で、かつ取り扱いの容易な原料を用い、短工程で、効率よく工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

発明の開示

15 本発明によれば上記の目的は、一般式 (I I)



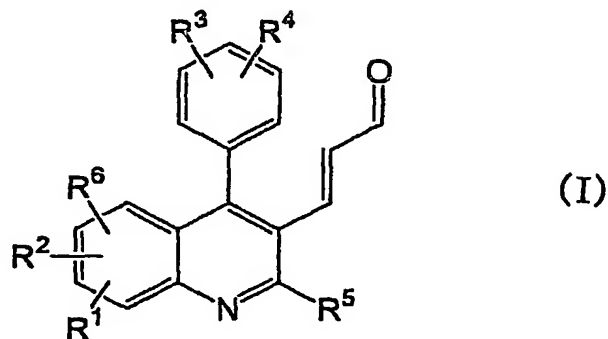
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラールキル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表す。)

で示されるキノリンカルバルデヒド [以下、これをキノリンカルバルデヒド (I I) と称する] を一般式 (I I I)



(式中、 R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)

で示されるイミン化合物〔以下、これをイミン化合物 (III) と称する〕と反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式 (I)



5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記定義のとおりである。)

で示されるキノリン化合物〔本明細書中、キノリン化合物 (I) と略記する場合もある〕の製造方法を提供することにより達成される。

好ましい実施態様において、上記した R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がハロゲン原子であり、 R^5 が炭素数1～6のアルキル基である。

より好ましい実施態様において、上記した R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がフッ素原子であり、 R^5 が炭素数1～6のアルキル基である。

さらに好ましい実施態様において、上記した R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が水素原子であり、 R^4 がフッ素原子であり、 R^5 がイソプロピル基またはシクロプロピル基である。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ、これらの中でもフッ素原子が好ましい。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ表す水酸基は保護されていてもよく、水酸基の保護基としては、水酸基を保護する目的のために通常用いられる保護基であれば特に制限はなく、例えばベンジル基などのアラルキル基；トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基などの三置換シリル基；メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基などのエーテル型保護基などが挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ がそれぞれ表すアルキル基は、直鎖状、分岐鎖状または環状のいずれでもよい。好ましくは炭素数 1～6 の直鎖状、分岐鎖状または環状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1～4 のアルコキシル基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの置換基を有していてもよい。好ましくは炭素数 6～10 のアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ表すアリール基としては、好ましくは炭素数 6～10 のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ表すアラルキル基としては、アルキル部分として好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基を有し、アリール部分として好ましくは炭素数 6～10 のアリール基を有するアラルキル基が挙げられ、例えばベンジル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。これらのアリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル

基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシル基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの置換基を有していてもよい好ましくは炭素数6～10のアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ表すアルコキシル基としては、好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシル基が挙げられ、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。これらのアルコキシル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシル基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの置換基を有していてもよい好ましくは炭素数6～10のアリール基などが挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ表すアリールオキシ基としては、アリール部分として好ましくは炭素数6～10のアリール基を有するアリールオキシ基、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基などが挙げられる。これらのアリールオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシル基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの置換基を有していてもよい好ましくは炭素数6～10のアリール基が挙げられる。

キノリンカルバルデヒド (II) およびキノリン化合物 (I) として、好ましくは、R¹、R²、R³ および R⁶ が水素原子であり、R⁴ がハロゲン原子であり、R⁵ が炭素数1～6のアルキル基である化合物が挙げられる。

キノリンカルバルデヒド (I I) およびキノリン化合物 (I) として、より好ましくは R¹、R²、R³ および R⁶ が水素原子であり、R⁴ がフッ素原子であり、R⁵ が炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である化合物が挙げられる。

5 キノリンカルバルデヒド (I I) およびキノリン化合物 (I) として、さらに好ましくは R¹、R²、R³ および R⁶ が水素原子であり、R⁴ がフッ素原子であり、R⁵ がイソプロピル基またはシクロプロピル基である化合物が挙げられる。

10 イミン化合物 (I I I) として、好ましくは R⁷ がエチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である化合物が挙げられる。

イミン化合物 (I I I) として、より好ましくは R⁷ がイソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基である化合物が挙げられる。

15 本発明のキノリン化合物 (I) の製造方法は、キノリンカルバルデヒド (I I) をイミン化合物 (I I I) と反応させ、次いで加水分解することによって行われる。

本発明の方法では、工業的に入手容易で、かつ取り扱いの容易な原料を用い、短工程で、効率よくキノリン化合物 (I) を工業的に有利に製造することができる。

20 まず、キノリンカルバルデヒド (I I) をイミン化合物 (I I I) と反応させる工程 [以下、工程 1 と称する] について説明する。

工程 1 においては塩基を存在させることが好ましく、塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウムなどの有機リチウム化合物；メチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カ

リウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジ（イソプロピル）アミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ブROMAGネシウムジ（イソプロピル）アミドなどの金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどが挙げられる。これらの中でも、入手性、取り扱い易さ、反応性などの観点から、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジ（イソプロピル）アミドを使用するのが好ましい。塩基の使用量は、キノリンカルバルデヒド（I I）に対して0.1～10モル倍の範囲であることが好ましく、後処理の容易さ、経済性などの観点から0.1～5モル倍の範囲であることがより好ましい。

工程1において使用するイミン化合物（I I I）としては、例えば、エチリデンイソプロピルアミン、エチリデン*n*-ブチルアミン、エチリデンイソブチルアミン、エチリデン *tert*-ブチルアミン、エチリデンシクロヘキシルアミンなどが挙げられる。イミン化合物（I I I）の使用量は、キノリンカルバルデヒド（I I）に対して1.0～10モル倍の範囲であることが好ましく、後処理の容易さ、経済性の観点から1.0～5モル倍の範囲であることがより好ましい。

工程1は、溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル；ベンゾニトリルなどのニトリル；ピリジンなどの含窒素芳香族化合物；ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、*N*, *N'*-ジメチルイミダゾリジノン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミドなどが挙げ

られる。これらの溶媒は1種を単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。これらの中でも、取り扱い易さ、入手性、反応性などの観点から、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランが好ましい。溶媒の使用量は、キノリンカルバルデヒド (I I) に対して、1～50質量倍の範囲であるのが好ましく、経済性の観点などから、1～10質量倍の範囲であるのがより好ましい。

工程1の反応温度は、使用するキノリンカルバルデヒド (I I) の種類、イミン化合物 (I I I) の種類、塩基の種類、溶媒の種類などにより異なるが、通常、-100～130℃の範囲であることが好ましく、-30～100℃の範囲であることがより好ましい。

工程1の反応時間は、反応温度などによっても異なるが、通常、0.1～24時間の範囲であることが好ましい。反応は、窒素、ヘリウム、アルゴンなどの不活性ガスの雰囲気下に実施することが好ましい。

工程1の操作手法に特に制限はなく、例えば、窒素、ヘリウム、アルゴンなどの不活性ガスの雰囲気下に、キノリンカルバルデヒド (I I)、イミン化合物 (I I I) および溶媒の混合物中に塩基を添加する方法、塩基中にキノリンカルバルデヒド (I I)、イミン化合物 (I I I) および溶媒の混合物を添加する方法、キノリンカルバルデヒド (I I)、塩基および溶媒の混合物中にイミン化合物 (I I I) を添加する方法、キノリンカルバルデヒド (I I) および溶媒の混合物中にイミン化合物 (I I I) と塩基を別々に同時に添加する方法、イミン化合物 (I I I) および塩基の混合物をキノリンカルバルデヒド (I I) および溶媒の混合物中に添加する方法などにより行うことができる。工程1の反応の停止は反応系内に水を添加することなどにより行うことができる。工程1の反応は、回分式、連続式のいずれでも行うことができる。

なお、工程1において使用するイミン化合物 (I I I)、例えばエチリデン *tert*-ブチルアミンは、*tert*-ブチルアミンとアセトアルデヒドを反応させることによって容易に製造することができる（米国特許第2582128号明細書参照）。

工程 1 により得られた反応混合物は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができるが、本発明では該反応混合物をそのまま以下に述べる次工程に供する。

次に、工程 1 で得られた反応混合物を、加水分解することによりキノリン化合物 (I) を得る工程 [以下、工程 2 と称する] について説明する。

工程 2 は、水を含む溶媒中で、例えば、酸を作用させる一般的な加水分解条件を適用することができる。水の使用量に特に制限はないが、通常、工程 1 で用いるキノリンカルバルデヒド (I I) に対して 1 モル倍以上であることが好ましく、1 ～ 1 0 0 0 モル倍の範囲であることがより好ましい。

工程 2 において酸を使用する場合、その酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸；酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸またはその水和物もしくはその塩などが挙げられる。酸の使用量に特に制限はないが、通常、工程 1 で原料として用いるキノリンカルバルデヒド (I I) の使用量に対して 0. 0 1 ～ 5 モル倍の範囲であることが好ましい。

工程 2 において使用する溶媒は工程 1 において使用したものと同一溶媒を使用することができる。溶媒の使用量は、工程 1 で原料として用いるキノリンカルバルデヒド (I I) に対して、1 ～ 5 0 質量倍の範囲であることが好ましく、経済性の観点などから、1 ～ 1 0 質量倍の範囲であることがより好ましい。

工程 2 の反応温度は、使用する酸の種類、溶媒の種類などにより異なるが、通常、0 ～ 1 0 0 ℃ の範囲であることが好ましい。また、反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1 ～ 2 4 時間の範囲であることが好ましい。

工程 2 の操作手法に特に制限はなく、例えば、工程 1 において得られた反応混合物、水、酸および溶媒を混合し、所定温度にて攪拌することにより行うことができる。工程 2 の反応は、回分式、連続式のいずれでも行うことができる。

このようにして得られたキノリン化合物（I）は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応終了後の反応液に、必要に応じて炭酸水素ナトリウム水溶液、ナトリウムメトキシドなどの塩基を加えて酸を中和した後、ジエチルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレンなどの有機溶媒で抽出し、有機層を濃縮して得られる粗生成物を、そのままキノリン系化合物などの医薬品の合成中間体として使用することができる。また、必要に応じて、該粗生成物を、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどにより、さらにその純度を高めることができる。

10

実施例

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

参考例 1

温度計、滴下ロートおよび磁気攪拌装置を備えた内容量 500 ml の三つ口フラスコに *tert*-ブチルアミン 166.0 g (2.27 mol) を入れ、2℃に冷却した後、滴下ロートよりアセトアルデヒド 100.0 g (2.27 mol) を攪拌下に 2 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 2 時間攪拌し、次いで水酸化カリウム 30.0 g (0.53 mol) を添加して 30 分間攪拌した後、静置し、有機層と水層を分離して得られた有機層に水酸化カリウム 10.0 g (0.18 mol) を添加し、冷蔵庫中で 15 時間放置した。上層を分離し、常圧蒸留（沸点：77～82℃）し、エチリデン *tert*-ブチルアミン 182.3 g (1.84 mol、収率 81.0%) を得た。

20

参考例 2

温度計、滴下ロートおよび磁気攪拌装置を備えた内容量 200 ml の三つ口フラスコにシクロヘキシルアミン 24.8 g (250 mmol) を入れ、2℃に冷却した後、滴下ロートよりアセトアルデヒド 11.0 g (250 mmol) を攪拌下に 2 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 2 時間攪拌し、次いで、トルエン 50 ml を添加して 30 分間攪拌した後、

25

静置し、有機層と水層を分離して得られた有機層を減圧蒸留（沸点：47～48℃/1.6 kPa）し、エチリデンシクロヘキシルアミン125.8 g（206 mmol、収率82.5%）を得た。

参考例 3

- 5 温度計、滴下ロートおよび磁気攪拌装置を備えた内容量200 mlの三つ口フラスコにn-ブチルアミン18.3 g（250 mmol）を入れ、2℃に冷却した後、滴下ロートよりアセトアルデヒド11.0 g（250 mmol）を攪拌下に2時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間攪拌し、次いで、ジイソプロピルエーテル50 mlを添加して30分間攪拌した後、静置し、有機層と水層を分離して得られた有機層を常圧蒸留（沸点：98～105℃）し、エチリデンn-ブチルアミン20.0 g（202 mmol、収率80.7%）を得た。

実施例 1

- 温度計、磁気攪拌装置および窒素風船を備えた内容量50 mlの三つ口フラスコに、4-（4'-フルオロフェニル）-2-シクロプロピルキノリン-3-カルバルデヒド2.0 g（6.9 mmol）、エチリデンtert-ブチルアミン1.4 g（14.1 mmol）およびテトラヒドロフラン10 mlを入れ、63℃に昇温した後、60質量%水素化ナトリウム0.44 g（11.0 mmol）を3時間かけて添加した。添加終了後、さらに8時間攪拌した。得られた反応混合液の一部を10質量%酢酸水溶液中にあげ、高速液体クロマトグラフィーによる内部標準法分析を行った結果、（E）-3-（4'-（4''-フルオロフェニル）-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル）プロペンアルデヒド1.5 g（4.7 mmol、収率68.0%）が生成していた。

- 25 融点：124-132℃

¹H-NMR（600 MHz, CDCl₃, TMS, ppm）δ：1.08-1.13（2H, m）, 1.41-1.45（2H, m）, 2.32-2.38（1H, m）, 6.45（1H, dd, J=8, 16 Hz）, 7.22-7.25（4H, m）, 7.35-7.39（2H, m）, 7.56（1

H, d, J = 16 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 3, 6, 8 Hz),
7.98 (1H, d, J = 8 Hz), 9.51 (1H, d, J = 8 Hz)

実施例 2

実施例 1 において、エチリデン *tert*-ブチルアミン 1.4 g (14.1 mmol) に代えて、エチリデンシクロヘキシルアミン 1.7 g (13.8 mmol) を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた反応混合液の一部を 10 質量% 酢酸水溶液中にあげ、高速液体クロマトグラフィーによる内部標準法分析を行った結果、(E)-3-(4'-(4''-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル)プロペンアルデヒド 1.7 g (5.4 mmol、収率 78.3%) が生成していた。

実施例 3

実施例 1 において、エチリデン *tert*-ブチルアミン 1.4 g (14.1 mmol) に代えて、エチリデン *n*-ブチルアミン 1.4 g (14.1 mmol) を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた反応混合液の一部を 10 質量% 酢酸水溶液中にあげ、高速液体クロマトグラフィーによる内部標準法分析を行った結果、(E)-3-(4'-(4''-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル)プロペンアルデヒド 1.3 g (4.2 mmol、収率 60.3%) が生成していた。

産業上の利用可能性

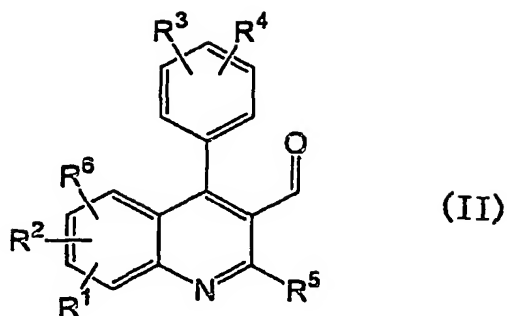
本発明によれば、医薬・農薬などの合成中間体として有用なキノリン化合物、例えばコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系化合物の重要な合成中間体である (E)-3-(4'-(4''-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル)プロペンアルデヒドなどのキノリン化合物を、短工程で、効率よく工業的に有利に製造することができる。

本発明は、日本に出願された特願 2003-102134 を基礎として

おり、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I I)



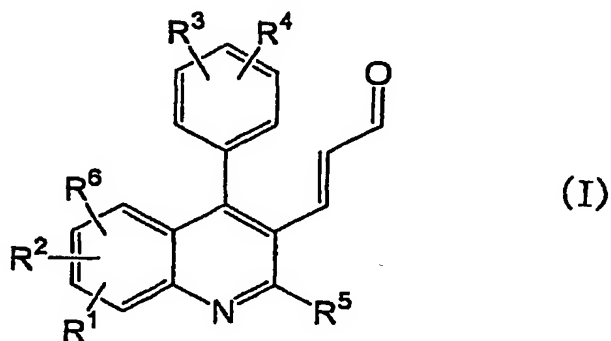
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表す。)

で示されるキノリンカルバルデヒドを一般式 (I I I)



(式中、 R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)

で示されるイミン化合物と反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式 (I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記定義のとおりである。)

で示されるキノリン化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-316369 A (Kuraray Co., Ltd.), 13 November, 2001 (13.11.01), Full text; particularly, claims, examples & WO 2001/060800 A1 & EP 1262476 A1 & US 2003/125355 A1	1
A	DE 3905908 A (BAYER AG), 06 September, 1990 (06.09.90), Page 16, reaction scheme; page 16, lines 59 to 62; examples 5, 11 (Family: none)	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2004 (21.05.04)Date of mailing of the international search report
08 June, 2004 (08.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002464

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAUDEMAR, Marcel et al., Preparation of (E)- α , β -unsaturated aromatic aldehydes by high stereoselective olefinformylation, Tetrahedron Letters, 1990, Vol.31, No.3, p.349-52	1
A	MEYERS, A.I. et al., Convenient preparation of α , β -unsaturated aldehydes, Journal of Organic Chemistry, 1978, Vol.43, No.19, p.3788-9	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-316369 A (株式会社クラレ) 2001.11.13 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 &WO 2001/060800 A1 &EP 1262476 A1 &US 2003/125355 A1	1
A	DE 3905908 A (BAYER AG) 1990.09.06 第16頁反応スキーム、同頁59~62行、実施例5及び11参照 (ファミリーなし)	1

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.05.2004

国際調査報告の発送日

08.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	GAUDEMAR, Marcel et al., Preparation of (E)- α , β -unsaturated aromatic aldehydes by high stereoselective olefinformylation, Tetrahedron Letters, 1990, Vol. 31, No. 3, p. 349-52	1
A	MEYERS, A. I. et al., Convenient preparation of α , β -unsaturated aldehydes, Journal of Organic Chemistry, 1978, Vol. 43, No. 19, p. 3788-9	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D215/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-316369 A (Kuraray Co., Ltd.), 13 November, 2001 (13.11.01), Full text; particularly, claims, examples & WO 2001/060800 A1 & EP 1262476 A1 & US 2003/125355 A1	1
A	DE 3905908 A (BAYER AG), 06 September, 1990 (06.09.90), Page 16, reaction scheme; page 16, lines 59 to 62; examples 5, 11 (Family: none)	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2004 (21.05.04)Date of mailing of the international search report
08 June, 2004 (08.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002464

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAUDEMAR, Marcel et al., Preparation of (E)- α , β -unsaturated aromatic aldehydes by high stereoselective olefinformylation, Tetrahedron Letters, 1990, Vol.31, No.3, p.349-52	1
A	MEYERS, A.I. et al., Convenient preparation of α , β -unsaturated aldehydes, Journal of Organic Chemistry, 1978, Vol.43, No.19, p.3788-9	1